

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CN05/000195

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN
Number: 200410021172.3
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 09 May 2005 (09.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2004. 02. 20

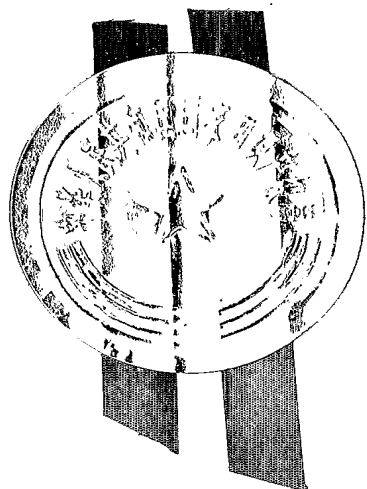
申 请 号： 200410021172. 3

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 取代唑类化合物及其制备与应用

申 请 人： 沈阳化工研究院

发明人或设计人： 刘长令、李林、张弘、李淼、张明星、关爱莹、侯春青、李志念



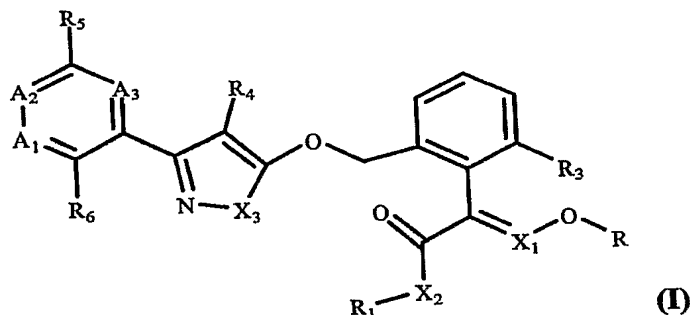
中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2005 年 4 月 11 日

权 利 要 求 书

1、取代唑类化合物及其立体异构体，如通式(I)所示：



式中：

X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O、S 或 NR_7 , X_3 选自 O、S 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或任意一个 A 选自 N;

R_1 、 R_2 分别选自氢、 C_1-C_{12} 烷基或卤代 C_1-C_{12} 烷基, R_3 选自氢、卤原子、 C_1-C_{12} 烷基、卤代 C_1-C_{12} 烷基或 C_1-C_{12} 烷氧基, R_7 选自氢或 (C_1-C_{12}) 烷基, R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、卤代 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基羰基或 C_1-C_{12} 烷氧基羰基 C_1-C_{12} 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、卤原子、硝基、氰基、 $CONH_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、 C_1-C_{12} 烷基、卤代 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、卤代 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_1-C_{12} 烷硫基、 C_1-C_{12} 烷磺酰基、 C_1-C_{12} 烷基羰基、 C_1-C_{12} 烷氧基 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基羰基 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 卤代烷氧基 C_1-C_{12} 烷基, 可任意取代的下列基团: 胺基 C_1-C_{12} 烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、芳基 C_1-C_{12} 烷基、芳 C_1-C_{12} 烷基氧基、杂芳基 C_1-C_{12} 烷基、杂芳基 C_1-C_{12} 烷氧基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: 通式(I)中,

X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O、S 或 NR_7 , X_3 选自 O、S 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或任意一个 A 选自 N;

R_1 、 R_2 分别选自氢、 C_1-C_6 烷基或卤代 C_1-C_6 烷基, R_3 选自氢、卤原子、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, R_7 选自氢或 (C_1-C_6) 烷基, R_8 选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、卤原子、硝基、氰基、 $CONH_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷磺酰基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基 C_1-C_6 烷基, 可任意取代的下列基团: 胺基 C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、芳基 C_1-C_6 烷基、芳基 C_1-C_6 烷基氧基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷氧基。

3、根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于: 通式(I)中,

X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O 或 NH, X_3 选自 O 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或任意一个 A 选自 N ;

R_1 、 R_2 选自甲基, R_3 选自氢或甲基, R_8 选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷氧基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_3 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、卤原子、硝基、氰基、 $CONH_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷磺酰基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基 C_1-C_6 烷基, 可任意取代的下列基团: 胺基 C_1-C_3 烷基、苯基、苄基、苯氧基或苄氧基。

4、根据权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于: 通式(I)中,

X_1 选自 CH 或 N , X_2 选自 O 或 NH , X_3 选自 O 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或 A_1 、 A_2 中的任意一个选自 N ;

R_1 、 R_2 选自甲基, R_3 选自氢, R_8 选自氢、 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基羰基或 C_1-C_3 烷氧基羰基 C_1-C_3 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、氯、溴、氟、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基 C_1-C_3 烷基、胺基 C_1-C_3 烷基、苯基或苄基。

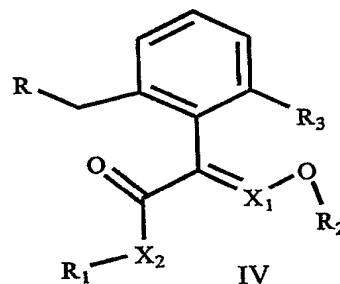
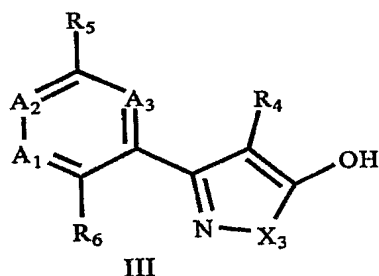
5、根据权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于: 通式(I)中,

X_1 选自 CH 或 N , X_2 选自 O 或 NH , X_3 选自 O 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或 A_1 、 A_2 中的任意一个选自 N ;

R_1 、 R_2 选自甲基, R_3 选自氢, R_8 选自氢、 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基羰基或 C_1-C_3 烷氧基羰基 C_1-C_3 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、氯、溴、氟、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基 C_1-C_3 烷基。

6、权利要求 1 所述的通式(I)化合物及其立体异构体的制备方法, 由通式(III) 所示的含羟基的唑类化合物与通式 (IV) 所示的苄卤在碱性条件下反应制得:



通式 (IV) 中, R 是离去基团, 选自氯或溴; 其他各基团的定义同上。

7、通式(I)的化合物及其立体异构体用于防治植物病害中的应用。

8、一种杀菌组合物, 其特征在于: 含有 0.1-99%重量的通式(I)化合物及其立体异构体的活性组分。

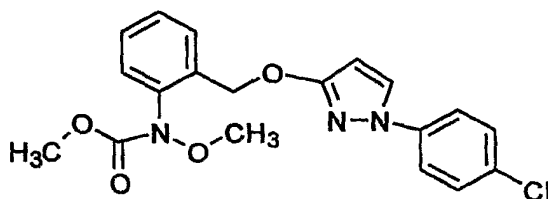
取代唑类化合物及其制备与应用

技术领域

本发明属农用杀菌剂。

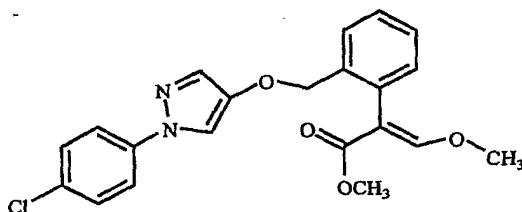
背景技术

天然产物甲氧基丙烯酸酯化合物是已知的具有生物活性的化合物。专利 US5869517、US6054592、CN1154692A、CN1308065A 等中公开了广谱杀菌剂唑菌胺酯(pyraclostrobin)，其化学结构如下：



唑菌胺酯

专利 DE19548786 中公开了如下具有杀菌活性的化合物：

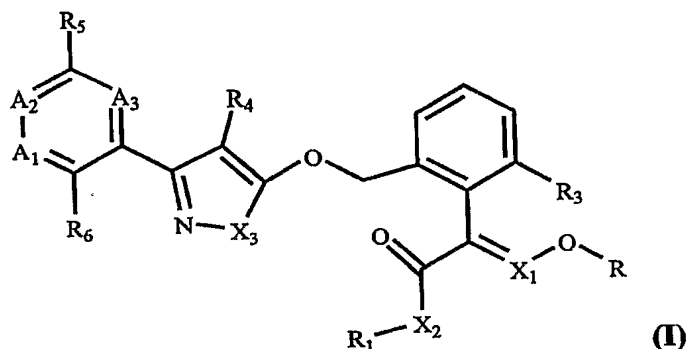


上述专利中所有公开的化合物与本发明所提出的通式化合物结构上仍存在明显的不同。

发明内容

为了使用剂量更低、生物活性更优的防治各种病害的新化合物，本发明的发明者们合成了一种新型取代唑类化合物，该类化合物具有广谱活性——可用于防治在多种植物上由卵菌纲、担子菌纲、子囊菌和半知菌类等多种病菌引起的病害，而且由于这些化合物具有很高的生物活性使得在很低的剂量下就可以获得很好的效果。该类化合物对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、黄瓜白粉病、番茄早疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、葡萄霜霉病、葡萄白腐病、苹果轮纹病、苹果斑点落叶病、水稻纹枯病、水稻稻瘟病、小麦锈病、小麦叶斑病、小麦白粉病、油菜菌核病、玉米小斑病等病害都有很好的防效。

本发明提供的新型取代唑类化合物及其立体异构体可用通式(I)表示:



式中:

X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O、S 或 NR_7 , X_3 选自 O、S 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或任意一个 A 选自 N;

R_1 、 R_2 分别选自氢、 C_1-C_{12} 烷基或卤代 C_1-C_{12} 烷基, R_3 选自氢、卤原子、 C_1-C_{12} 烷基、卤代 C_1-C_{12} 烷基或 C_1-C_{12} 烷氧基, R_7 选自氢或 (C_1-C_{12}) 烷基, R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、卤代 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基羰基或 C_1-C_{12} 烷氧基羰基 C_1-C_{12} 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、卤原子、硝基、氰基、 $CONH_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、 C_1-C_{12} 烷基、卤代 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、卤代 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_1-C_{12} 烷硫基、 C_1-C_{12} 烷磺酰基、 C_1-C_{12} 烷基羰基、 C_1-C_{12} 烷氧基 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基羰基、 C_1-C_{12} 烷氧基羰基 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 卤代烷氧基 C_1-C_{12} 烷基, 可任意取代的下列基团: 胺基 C_1-C_{12} 烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、芳基 C_1-C_{12} 烷基、芳 C_1-C_{12} 烷基氧基、杂芳基 C_1-C_{12} 烷基、杂芳基 C_1-C_{12} 烷氧基。

本发明中较为适宜的化合物为: 通式(I)中,

X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O、S 或 NR_7 , X_3 选自 O、S 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或任意一个 A 选自 N;

R_1 、 R_2 分别选自氢、 C_1-C_6 烷基或卤代 C_1-C_6 烷基, R_3 选自氢、卤原子、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, R_7 选自氢或 (C_1-C_6) 烷基, R_8 选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、卤原子、硝基、氰基、 $CONH_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷磺酰基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基 C_1-C_6 烷基, 可任意取代的下列基团: 胺基 C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、芳基 C_1-C_6 烷基、芳基 C_1-C_6 烷基氧基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷氧基。

上述较为适宜的化合物中优选的化合物为: 通式(I)中,



X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O 或 NH, X_3 选自 O 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或任意一个 A 选自 N;

R_1 、 R_2 选自甲基, R_3 选自氢或甲基, R_8 选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷氧基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_3 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、卤原子、硝基、氰基、 $CONH_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CN 、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷磺酰基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基 C_1-C_6 烷基, 可任意取代的下列基团: 胺基 C_1-C_3 烷基、苯基、苄基、苯氧基或苄氧基。

进一步优选的化合物为: 通式(I)中,

X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O 或 NH, X_3 选自 O 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或 A_1 、 A_2 中的任意一个选自 N;

R_1 、 R_2 选自甲基, R_3 选自氢, R_8 选自氢、 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基羰基或 C_1-C_3 烷氧基羰基 C_1-C_3 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、氯、溴、氟、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基 C_1-C_3 烷基、胺基 C_1-C_3 烷基、苯基或苄基。

更进一步优选的化合物为: 通式(I)中,

X_1 选自 CH 或 N, X_2 选自 O 或 NH, X_3 选自 O 或 NR_8 ;

A_1 、 A_2 、 A_3 分别选自 CR_9 、 CR_{10} 、 CR_{11} 或 A_1 、 A_2 中的任意一个选自 N;

R_1 、 R_2 选自甲基, R_3 选自氢, R_8 选自氢、 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基羰基或 C_1-C_3 烷氧基羰基 C_1-C_3 烷基, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可相同或不同, 分别选自氢、氯、溴、氟、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基 C_1-C_3 烷基。

上面给出的化合物(I)的定义中, 汇集所用术语一般代表如下取代基:

卤: 指氟、氯、溴和碘。

烷基: 直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

卤代烷基: 直链或支链烷基, 在这些烷基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代, 例如, 卤代烷基诸如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基。

烷氧基: 直链或支链烷基, 经氧原子键连接到结构上。

卤代烷氧基: 直链或支链烷氧基, 在这些烷氧基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。例如, 卤代烷氧基诸如氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯氟甲氧基。

链烯基: 直链或支链并可在任何位置上存在有双键, 例如乙烯基、烯丙基。取代链烯基包

括任意取代的芳基链烯基。

炔基：直链或支链并可在任何位置上存在有三键，例如乙炔基、炔丙基。取代炔基包括任意取代的芳炔基。

芳基以及芳烷基、芳基链烯基、芳炔基、芳氧基和芳氧基烷基中的芳基部分包括苯基和萘基。

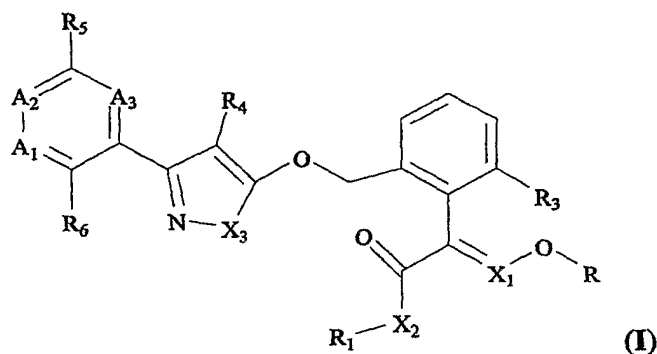
（取代的）苯氧基，（取代的）苄氧基，（取代的）苯基，（取代的）苄基中取代基为氢，烷基，烷氧基，卤代烷基，卤代烷氧基，卤素，硝基，CN 等等，取代基的数目可为 0~5。

本发明中所指杂芳基是含 1 个或多个 N、O、S 杂原子的 5 元环或 6 元环。例如吡啶、呋喃、嘧啶、吡嗪、哒嗪、三嗪、喹啉、苯并呋喃。

在本发明的化合物中，由于碳-碳双键和碳-氮双键连接不同的取代基而可以形成几何异构体（分别以 Z 和 E 来表示不同的构型）。本发明包括 Z 型异构体和 E 型异构体及其任何比例的混合物。

可以用下面表 1-3 中列出的化合物来说明本发明，但并不限定本发明。

表 1



其中 R_1 、 R_2 =CH₃, R_3 =H, X_1 =CH, X_2 =O

编号	X ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A ₁	A ₂	A ₃
1	NCH ₃	H	H	H	CH	CH	CH
2	NCH ₃	H	H	H	CH	C-Cl	CH
3	NCH ₃	H	H	H	CH	C-F	CH
4	NCH ₃	H	H	H	CH	C-NO ₂	CH
5	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CF ₃	CH
6	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CN	CH
7	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CH ₃	CH
8	NCH ₃	H	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
9	NCH ₃	H	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
10	NCH ₃	H	H	H	CH	C-Cl	C-Cl

11	NCH ₃	H	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
12	NCH ₃	H	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
13	NCH ₃	H	H	H	CH	C-F	C-Cl
14	NCH ₃	H	Cl	H	C-Cl	CH	CH
15	NCH ₃	H	H	CH ₃	CH	C-CH ₃	CH
16	NCH ₃	Cl	H	H	CH	CH	CH
17	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
18	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-F	CH
19	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-NO ₂	CH
20	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	CH
21	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CN	CH
22	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
23	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
24	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
25	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
26	NCH ₃	Cl	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
27	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-F	C-Cl
28	NCH ₃	Cl	Cl	H	C-Cl	CH	CH
29	NCH ₃	CN	H	H	CH	CH	CH
30	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-Cl	CH
31	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-F	CH
32	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-NO ₂	CH
33	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-CF ₃	CH
34	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-CN	CH
35	NCH ₃	OCH ₃	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
36	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
37	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
38	NCH ₃	CN	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
39	NCH ₃	CN	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
40	NCH ₃	CN	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
41	NCH ₃	OCH ₃	H	H	CH	C-F	C-Cl
42	NCH ₃	OCH ₃	H	H	CH	C-Cl	CH
43	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	CH	CH
44	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-Cl	CH
45	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-F	CH
46	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-NO ₂	CH
47	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CF ₃	CH
48	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CN	CH
49	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
50	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
51	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
52	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
53	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl

54	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
55	NCH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH	C-F	C-Cl
56	NCH ₃	CO ₂ Me	Cl	H	C-Cl	CH	CH
57	NCH ₃	H	H	H	CH	CH	N
58	NCH ₃	H	H	H	CH	C-Cl	N
59	NCH ₃	H	H	H	CH	C-OCH ₃	N
60	NCH ₃	H	H	H	C-Cl	CH	N
61	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CF ₃	N
62	NCH ₃	H	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
63	NCH ₃	Cl	H	H	CH	CH	N
64	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-Cl	N
65	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	N
66	NCH ₃	Cl	H	H	C-Cl	CH	N
67	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	N
68	NCH ₃	Cl	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
69	NCH ₃	H	H	H	N	C-Cl	CH
70	NCH ₃	H	H	H	N	C-F	CH
71	NCH ₃	H	H	H	N	C-OCF ₃	CH
72	NCH ₃	H	H	H	N	C-CF ₃	CH
73	NCH ₃	H	H	H	N	C-OCH ₃	CH
74	NCH ₃	H	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
75	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-Cl	CH
76	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-F	CH
77	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-OCF ₃	CH
78	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-CF ₃	CH
79	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-OCH ₃	CH
80	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
81	NCH ₃	H	H	H	CH	N	CH
82	NCH ₃	Cl	H	H	CH	N	CH
83	O	H	H	H	CH	CH	CH
84	O	H	H	H	CH	C-Cl	CH
85	O	H	H	H	CH	C-F	CH
86	O	H	H	H	CH	C-NO ₂	CH
87	O	H	H	H	CH	C-CF ₃	CH
88	O	H	H	H	CH	C-CN	CH
89	O	H	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
90	O	H	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
91	O	H	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
92	O	H	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
93	O	H	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
94	O	H	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
95	O	H	H	H	CH	C-F	C-Cl
96	O	H	Cl	H	C-Cl	CH	CH

04.03.25

12

97	O	Cl	H	H	CH	CH	CH
98	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
99	O	Cl	H	H	CH	C-F	CH
100	O	Cl	H	H	CH	C-NO ₂	CH
101	O	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	CH
102	O	Cl	H	H	CH	C-CN	CH
103	O	Cl	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
104	O	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
105	O	Cl	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
106	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
107	O	Cl	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
108	O	Cl	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
109	O	Cl	H	H	CH	C-F	C-Cl
110	O	Cl	Cl	H	C-Cl	CH	CH
111	O	CN	H	H	CH	CH	CH
112	O	CN	H	H	CH	C-Cl	CH
113	O	CN	H	H	CH	C-F	CH
114	O	CN	H	H	CH	C-NO ₂	CH
115	O	CN	H	H	CH	C-CF ₃	CH
116	O	CN	H	H	CH	C-CN	CH
117	O	CN	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
118	O	CN	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
119	O	CN	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
120	O	CN	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
121	O	CN	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
122	O	OCH ₃	H	H	CH	C-Cl	CH
123	O	OCH ₃	H	H	CH	C-F	CH
124	O	OCH ₃	H	H	CH	C-CF ₃	CH
125	O	CO ₂ Me	H	H	CH	CH	CH
126	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-Cl	CH
127	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-F	CH
128	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-NO ₂	CH
129	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CF ₃	CH
130	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CN	CH
131	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
132	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
133	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
134	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
135	O	CO ₂ Me	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
136	O	CO ₂ Me	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
137	O	CO ₂ Me	H	H	CH	C-F	C-Cl
138	O	CO ₂ Me	Cl	H	C-Cl	CH	CH
139	O	H	H	H	CH	CH	N

140	O	H	H	H	CH	C-Cl	N
141	O	H	H	H	CH	C-OCH ₃	N
142	O	H	H	H	C-Cl	CH	N
143	O	H	H	H	CH	C-CF ₃	N
144	O	H	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
145	O	Cl	H	H	CH	CH	N
146	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	N
147	O	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	N
148	O	Cl	H	H	C-Cl	CH	N
149	O	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	N
150	O	Cl	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
151	O	H	H	H	N	C-Cl	CH
152	O	H	H	H	N	C-F	CH
153	O	H	H	H	N	C-OCF ₃	CH
154	O	H	H	H	N	C-CF ₃	CH
155	O	H	H	H	N	C-OCH ₃	CH
156	O	H	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
157	O	Cl	H	H	N	C-Cl	CH
158	O	Cl	H	H	N	C-F	CH
159	O	Cl	H	H	N	C-OCF ₃	CH
160	O	Cl	H	H	N	C-CF ₃	CH
161	O	Cl	H	H	N	C-OCH ₃	CH
162	O	Cl	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
163	O	H	H	H	CH	N	CH
164	O	Cl	H	H	CH	N	CH
165	NEt	H	H	H	CH	CH	CH
166	NH	H	H	H	CH	C-Cl	CH
167	NH	H	H	H	CH	C-F	CH
168	NH	H	H	H	CH	C-NO ₂	CH
169	NH	H	H	H	CH	C-CF ₃	CH
170	NH	H	H	H	CH	C-CN	CH
171	NH	H	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
172	NH	H	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
173	NH	H	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
174	NH	H	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
175	NH	H	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
176	NEt	H	H	H	CH	C-Cl	CH
177	NH	H	H	H	CH	C-F	C-Cl
178	NH	H	Cl	H	C-Cl	CH	CH
179	NH	Cl	H	H	CH	CH	CH
180	NH	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
181	NH	Cl	H	H	CH	C-F	CH
182	NH	Cl	H	H	CH	C-NO ₂	CH

183	NH	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	CH
184	NH	Cl	H	H	CH	C-CN	CH
185	NH	Cl	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
186	NH	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
187	NH	Cl	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
188	NH	Cl	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
189	NH	Cl	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
190	NPr i	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
191	NH	Cl	H	H	CH	C-F	C-Cl
192	NH	Cl	Cl	H	C-Cl	CH	CH
193	NH	CN	H	H	CH	CH	CH
194	NH	CN	H	H	CH	C-Cl	CH
195	NH	CN	H	H	CH	C-F	CH
196	NH	CN	H	H	CH	C-NO ₂	CH
197	NH	CN	H	H	CH	C-CF ₃	CH
198	NH	CN	H	H	CH	C-CN	CH
199	NH	CN	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
200	NH	CN	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
201	NH	CN	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
202	NH	CN	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
203	NH	CN	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
204	NH	CN	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
205	NH	OCH ₃	H	H	CH	C-F	CH
206	NH	OCH ₃	H	H	CH	C-Cl	CH
207	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	CH	CH
208	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-Cl	CH
209	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-F	CH
210	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-NO ₂	CH
211	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CF ₃	CH
212	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CN	CH
213	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
214	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
215	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
216	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
217	NH	CO ₂ Me	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
218	NH	CO ₂ Me	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
219	NH	CO ₂ Me	H	H	CH	C-F	C-Cl
220	NH	CO ₂ Me	Cl	H	C-Cl	CH	CH
221	NH	H	H	H	CH	CH	N
222	NH	H	H	H	CH	C-Cl	N
223	NH	H	H	H	CH	C-OCH ₃	N
224	NH	H	H	H	C-Cl	CH	N
225	NH	H	H	H	CH	C-CF ₃	N

226	NH	H	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
227	NH	Cl	H	H	CH	CH	N
228	NH	Cl	H	H	CH	C-Cl	N
229	NH	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	N
230	NH	Cl	H	H	C-Cl	CH	N
231	NH	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	N
232	NH	Cl	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
233	NH	H	H	H	N	C-Cl	CH
234	NH	H	H	H	N	C-F	CH
235	NH	H	H	H	N	C-OCF ₃	CH
236	NH	H	H	H	N	C-CF ₃	CH
237	NH	H	H	H	N	C-OCH ₃	CH
238	NH	H	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
239	NH	Cl	H	H	N	C-Cl	CH
240	NH	Cl	H	H	N	C-F	CH
241	NH	Cl	H	H	N	C-OCF ₃	CH
242	NH	Cl	H	H	N	C-CF ₃	CH
243	NH	Cl	H	H	N	C-OCH ₃	CH
244	NH	Cl	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
245	NH	H	H	H	CH	N	CH
246	NH	Cl	H	H	CH	N	CH

部分化合物的理化性质和核磁数据(¹HNMR, 300MHz, 内标 TMS, 溶剂 CDCl₃)如下:

化合物 1: 123-127°C, δ ppm 7.73-7.21 (m, 10H, Ar-H) 5.78 (s, 1H, Het-H), 5.04 (s, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 3.71 (s, 6H, 2OCH₃).

化合物 2: 油状物, δ ppm 7.61-7.16 (m, 9H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, Het-H), 5.09 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃).

化合物 3: 107-109°C, δ ppm 7.71-7.02 (m, 9H, Ar-H) 5.73 (s, 1H, Het-H), 5.04 (s, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 3.71 (s, 6H, 2OCH₃).

化合物 4: 162-164°C, δ ppm 8.66-7.27 (m, 8H, Ar-H), 5.85 (s, 1H, Het-H), 5.06 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃).

化合物 5: 油状物, δ ppm 7.75-7.16 (m, 9H, Ar-H), 5.73 (s, 1H, Het-H), 5.11 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃).

化合物 12: 油状物。

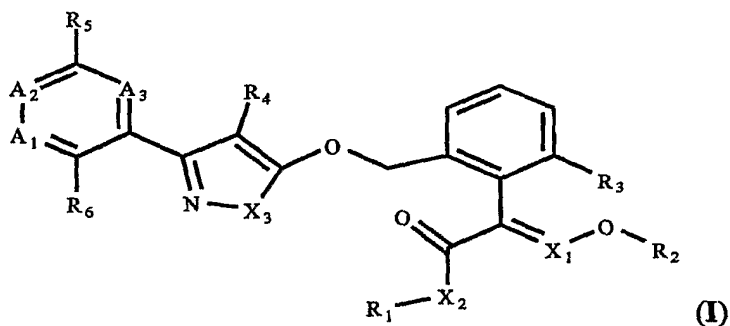
化合物 69: 137-140°C, δ ppm 8.30-7.27 (m, 8H, Ar-H), 5.79 (s, 1H, Het-H), 5.06 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃).

化合物 83: 油状物, δ ppm 7.78-7.15 (m, 10H, Ar-H), 5.46 (s, 1H, Het-H), 5.18 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃).

化合物 84: 油状物。

化合物 86: 137-140°C, δ ppm 8.22-7.20 (m, 9H, Ar-H), 5.54 (s, 1H, Het-H), 5.21 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃).

表 2



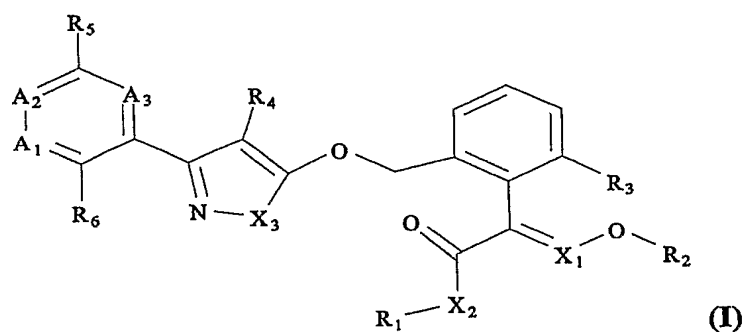
其中 R₁、R₂=CH₃, R₃=H, X₁=N, X₂=O

编号	X ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A ₁	A ₂	A ₃
247	NCH ₃	H	H	H	CH	CH	CH
248	NCH ₃	H	H	H	CH	C-Cl	CH
249	NCH ₃	H	H	H	CH	C-F	CH
250	NCH ₃	H	H	H	CH	C-NO ₂	CH
251	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CF ₃	CH
252	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CN	CH
253	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
254	NCH ₃	H	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
255	NCH ₃	H	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
256	NCH ₃	H	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
257	NCH ₃	H	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
258	NCH ₃	H	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
259	NCH ₃	H	H	H	CH	C-F	C-Cl
260	NCH ₃	H	Cl	H	C-Cl	CH	CH
261	NCH ₃	Cl	H	H	CH	CH	CH
262	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
263	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-F	CH
264	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-NO ₂	CH
265	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	CH
266	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CN	CH
267	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
268	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
269	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
270	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
271	NCH ₃	Cl	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
272	NCH ₃	Cl	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH

316	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
317	O	Cl	H	H	CH	C-F	CH
318	O	Cl	H	H	CH	C-NO ₂	CH
319	O	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	CH
320	O	Cl	H	H	CH	C-CN	CH
321	O	Cl	H	H	CH	C-CO ₂ Me	CH
322	O	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	CH
323	O	Cl	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
324	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
325	O	Cl	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
326	O	Cl	H	H	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
327	O	Cl	H	H	CH	C-F	C-Cl
328	O	Cl	Cl	H	C-Cl	CH	CH
329	O	H	H	H	CH	CH	N
330	O	H	H	H	CH	C-Cl	N
331	O	H	H	H	CH	C-OCH ₃	N
332	O	H	H	H	C-Cl	CH	N
333	O	H	H	H	CH	C-CF ₃	N
334	O	H	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
335	O	Cl	H	H	CH	CH	N
336	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	N
337	O	Cl	H	H	CH	C-OCH ₃	N
338	O	Cl	H	H	C-Cl	CH	N
339	O	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	N
340	O	Cl	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
341	O	H	H	H	N	C-Cl	CH
342	O	H	H	H	N	C-F	CH
343	O	H	H	H	N	C-OCF ₃	CH
344	O	H	H	H	N	C-CF ₃	CH
345	O	H	H	H	N	C-OCH ₃	CH
346	O	H	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
347	O	Cl	H	H	N	C-Cl	CH
348	O	Cl	H	H	N	C-F	CH
349	O	Cl	H	H	N	C-OCF ₃	CH
350	O	Cl	H	H	N	C-CF ₃	CH
351	O	Cl	H	H	N	C-OCH ₃	CH
352	O	Cl	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
353	O	H	H	H	CH	N	CH
354	O	Cl	H	H	CH	N	CH

化合物 287, 熔点为 141-143 °C.

表 3



其中 $R_1, R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $X_1 = \text{N}$, $X_2 = \text{NH}$

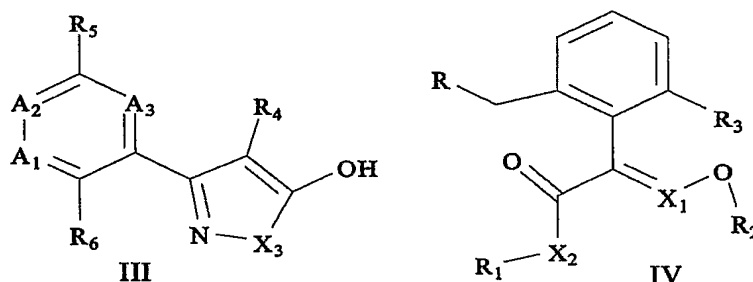
编号	X_3	R_4	R_5	R_6	A_1	A_2	A_3
355	NCH_3	H	H	H	CH	CH	CH
356	NCH_3	H	H	H	CH	C-Cl	CH
357	NCH_3	H	H	H	CH	C-F	CH
358	NCH_3	H	H	H	CH	C-NO ₂	CH
359	NCH_3	H	H	H	CH	C-CF ₃	CH
360	NCH_3	H	H	H	CH	C-CN	CH
361	NCH_3	H	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
362	NCH_3	H	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
363	NCH_3	H	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
364	NCH_3	H	Cl	H	C-Cl	CH	CH
365	NCH_3	Cl	H	H	CH	CH	CH
366	NCH_3	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
367	NCH_3	Cl	H	H	CH	C-F	CH
368	NCH_3	Cl	H	H	CH	C-NO ₂	CH
369	NCH_3	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	CH
370	NCH_3	Cl	H	H	CH	C-CN	CH
371	NCH_3	Cl	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
372	NCH_3	Cl	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
373	NCH_3	Cl	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
374	NCH_3	Cl	Cl	H	C-Cl	CH	CH
375	O	H	H	H	CH	CH	CH
376	O	H	H	H	CH	C-Cl	CH
377	O	H	H	H	CH	C-F	CH
378	O	H	H	H	CH	C-NO ₂	CH
379	O	H	H	H	CH	C-CF ₃	CH
380	O	H	H	H	CH	C-CN	CH
381	O	H	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
382	O	H	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
383	O	H	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
384	O	H	Cl	H	C-Cl	CH	CH
385	O	Cl	H	H	CH	CH	CH

386	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	CH
387	O	Cl	H	H	CH	C-F	CH
388	O	Cl	H	H	CH	C-NO ₂	CH
389	O	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	CH
390	O	Cl	H	H	CH	C-CN	CH
391	O	Cl	H	H	CH	C-OCF ₃	CH
392	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	C-Cl
393	O	Cl	H	H	C-F	C-Cl	C-Cl
394	O	Cl	Cl	H	C-Cl	CH	CH
395	NCH ₃	H	H	H	CH	CH	N
396	NCH ₃	H	H	H	CH	C-Cl	N
397	NCH ₃	H	H	H	CH	C-CF ₃	N
398	NCH ₃	H	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
399	NCH ₃	Cl	H	H	CH	CH	N
400	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-Cl	N
401	NCH ₃	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	N
402	NCH ₃	Cl	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
403	NCH ₃	H	H	H	N	C-Cl	CH
404	NCH ₃	H	H	H	N	C-F	CH
405	NCH ₃	H	H	H	N	C-OCF ₃	CH
406	NCH ₃	H	H	H	N	C-CF ₃	CH
407	NCH ₃	H	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
408	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-Cl	CH
409	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-F	CH
410	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-OCF ₃	CH
411	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-CF ₃	CH
412	NCH ₃	Cl	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
413	NCH ₃	H	H	H	CH	N	CH
414	NCH ₃	Cl	H	H	CH	N	CH
415	O	H	H	H	CH	CH	N
416	O	H	H	H	CH	C-Cl	N
417	O	H	H	H	CH	C-CF ₃	N
418	O	H	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
419	O	Cl	H	H	CH	CH	N
420	O	Cl	H	H	CH	C-Cl	N
421	O	Cl	H	H	CH	C-CF ₃	N
422	O	Cl	H	Cl	CH	C-CF ₃	N
423	O	H	H	H	N	C-Cl	CH
424	O	H	H	H	N	C-F	CH
425	O	H	H	H	N	C-OCF ₃	CH
426	O	H	H	H	N	C-CF ₃	CH
427	O	H	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
428	O	Cl	H	H	N	C-Cl	CH

429	O	Cl	H	H	N	C-F	CH
430	O	Cl	H	H	N	C-OCF ₃	CH
431	O	Cl	H	H	N	C-CF ₃	CH
432	O	Cl	H	H	N	C-OCH ₂ CF ₃	CH
433	O	H	H	H	CH	N	CH
434	O	Cl	H	H	CH	N	CH

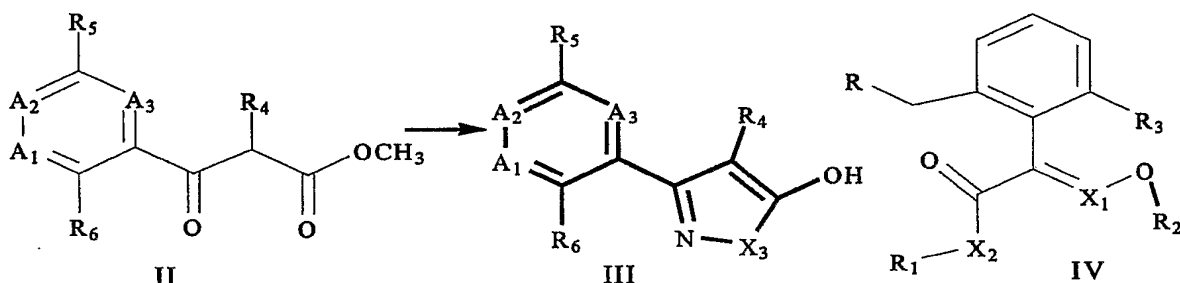
本发明还包括通式(I)化合物的制备方法。

通式(I)化合物及其立体异构体由通式(III)所示的含羟基的唑类化合物与通式(IV)所示的芳卤在碱性条件下反应制得：



通式(IV)中，R是离去基团，选自氯或溴；其他各基团的定义同上。

中间体(III)可由中间体(II)与(取代的)肼、羟胺按照已知方法缩合得到。中间体II可以购得或通过现有方法制得，见CN1257490A等；通式(IV)所示的化合物可以由已知方法制得，见USP4723034、USP5554578等。



反应在溶剂中进行，适宜的溶剂可选自如四氢呋喃、乙腈、苯、甲苯、二甲苯、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、丙酮或丁酮等。

适宜的碱可选自如氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶或氢氧化钠等。

在适宜的溶剂中、适宜的碱存在下，中间体(III)和(IV) (X_2 为氧，R为Br或Cl)在适当的温度下反应一定时间后，处理即得目的产物。适当的温度指室温至溶剂沸点温度，通常为20~100℃。反应时间为30分钟至20小时，通常1~10小时。

通式(I)中，当 $X_1=N$ ， $X_2=NH$ 时所代表的化合物可由通式(I)中对应的 $X_1=N$ ， $X_2=O$ 所代表的化合物与甲胺水溶液反应而很容易地获得。



本发明的化合物具有优异的杀菌活性，它们具有内吸活性并可用作叶面和土壤杀菌剂，可应用在防治多种植物上的病害，特别适合于防治下列植物病害：该类化合物对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、黄瓜白粉病、番茄早疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、葡萄霜霉病、葡萄白腐病、苹果轮纹病、苹果斑点落叶病、水稻纹枯病、水稻稻瘟病、小麦锈病、小麦叶斑病、小麦白粉病、油菜菌核病、玉米小斑病等病害都有很好的防效。

本发明的部分化合物还具有很好的杀虫活性，可用于防治各种作物上害虫。

本发明还提供了一种杀虫、杀菌组合物，该组合物中含有 0.1-99%重量的通式(I)化合物及其立体异构体的活性组分。

本发明还提供了如上所定义的组合物的制备方法：将通式(I)的化合物与载体混合。这种组合物可以含本发明的单一化合物或几种化合物的混合物。

本发明组合物中的载体系满足下述条件的物质：它与活性成分配制后便于施用于待处理的位点，例如可以是植物、种子或土壤；或者有利于贮存、运输或操作。载体可以是固体或液体，包括通常为气体但已压缩成液体的物质，通常在配制杀虫、杀菌组合物中所用的载体均可使用。

合适的固体载体包括天然和合成的粘土和硅酸盐，例如硅藻土、滑石、硅镁土、硅酸铝(高岭土)、蒙脱石和云母；碳酸钙；硫酸钙；硫酸铵；合成的氧化硅和合成硅酸钙或硅酸铝；元素如碳和硫；天然的和合成的树脂如苯并呋喃树脂，聚氯乙烯和苯乙烯聚合物和共聚物；固体多氯苯酚；沥青；蜡如蜂蜡，石蜡。

合适的液体载体包括水；醇如异丙醇和乙醇；酮如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丙基酮、环己基酮；醚；芳烃如苯、甲苯、二甲苯；石油馏分如煤油和矿物油；氯代烃如四氯化碳、全氯乙烯和三氯乙烯。通常，这些液体的混合物也是合适的。

杀虫、杀菌组合物通常加工成浓缩物的形式并以此用于运输，在施用之前由使用者将其稀释。少量的表面活性剂载体的存在有助于稀释过程。这样，按照本发明的组合物中至少有一种载体优选是表面活性剂。例如组合物可含有至少两种载体，其中至少一种是表面活性剂。

表面活性剂可以是乳化剂、分散剂或润湿剂；它可以是非离子的或离子的表面活性剂。合适的表面活性剂的例子包括聚丙烯酸和木质素磺酸的钠盐或钙盐；分子中含至少 12 个碳原子的脂肪酸或脂肪胺或酰胺与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物。甘醇、山梨醇、蔗糖或季戊四醇脂肪酸酯及这些酯与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；脂肪醇或烷基苯酚如对辛基苯酚或对辛基甲苯酚与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；这些缩合产物的硫酸盐和磺酸盐；在分子中至少含有 10 个碳原子的硫酸或磺酸酯的碱金属或碱土金属盐，优选钠盐，例如硫酸月桂酸酯钠，硫酸仲烷基酯钠，磺化蓖麻油钠盐，磺酸烷基芳基酯钠，如十二烷基苯磺酸钠盐。

本发明的组合物的实例是可湿性粉剂、粉剂、颗粒剂和溶液，可乳化的浓缩剂、乳剂、悬浮浓缩剂、气雾剂和烟雾剂。可湿性粉剂通常含 25, 50 或 75%重量活性成分，且通常除固体惰性载体之外，还含有 3-10%重量的分散剂，且若需要可加入 0-10%重量的稳定剂和/或其它添加剂如渗透剂或粘着剂。粉剂通常可成型为具有与可湿性粉剂相似的组成但没有分散剂

的粉剂浓缩剂, 再进一步用固体载体稀释, 得到通常含 0.5-10%重量活性组分的组合物。粒剂通常制备成具有 10 至 100 目(1.676-0.152mm)大小, 且可用成团或注入技术制备。通常粒剂含 0.5-75%重量的活性成分和 0-10%重量添加剂如稳定剂、表面活性剂、缓释改良剂。所谓的“可流动干粉”由具有相对高浓度活性成分的相对小的颗粒组成。可乳化浓缩剂除溶剂外, 当需要时通常含有共溶剂, 1-50%W/V 活性成分, 2-20%W/V 乳化剂和 0-20%W/V 其他添加剂如稳定剂、渗透剂和腐蚀抑制剂。悬浮浓缩剂通常含有 10-75%重量的活性成分、0.5-15%重量的分散剂、0.1-10%重量的其它添加剂如消泡剂、腐蚀抑制剂、稳定剂、渗透剂和粘着剂。

水分散剂和乳剂, 例如通过用水稀释按照本发明的可湿性粉剂或浓缩物得到的组合物, 也列入本发明范围。所说的乳剂可具有油包水或水包油两个类型。

通过在组合物中加入其他的一种或多种杀菌剂, 使其能比单独的通式(I)化合物具有更广谱的活性。此外, 其他杀菌剂可对通式(I)化合物的杀菌活性具有增效作用。也可将通式(I)化合物与其他杀虫剂混用, 或同时与另一种杀菌剂以及其他杀虫剂混用。

具体实施方式

以下以具体的实例来进一步说明本发明。

合成实施例

实例 1: 化合物 2 的制备

将 2.12 克对氯苯甲酰乙酸乙酯溶于甲醇中, 加热回流。滴加稍过量的甲基肼, 回流 3 小时。TLC 监测反应完毕后, 浓缩, 冷却, 析出晶体。过滤, 用少量甲醇冲洗晶体。干燥, 得晶体 3-(4-氯苯基)-1-甲基-5-吡唑醇 1.5 克。

将上述晶体 1.04 克溶于 5 毫升 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠 0.36 克, 搅拌 0.5 小时。加入 (*E*)-2-[2-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯 1.42 克, 油浴 40°C, 搅拌 3 小时。TLC 监测反应完毕后, 将反应液倒入 50 毫升饱和食盐水中, 用 100 毫升乙酸乙酯分三次进行萃取, 干燥。脱溶后, 柱层析纯化得油状产品 1.3 克。

实例 2: 化合物 69 的制备

将 0.15 克氢化钠加入到反应瓶中, 用石油醚洗后, 加入 5 毫升 *N,N*-二甲基甲酰胺, 然后加入按照专利 CN1257490A 方法制得的 3-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基-5-吡唑醇对硝基苯甲酰乙酸乙酯 (0.5 克), 室温搅拌 2 分钟后加入 (*E*)-2-[2-(溴甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯 0.7 克, 60°C 下搅拌反应 2 小时。TLC 监测反应完毕后, 将反应液倒入 50 毫升饱和食盐水中, 用 100 毫升乙酸乙酯分三次进行萃取, 干燥。脱溶后, 柱层析纯化得淡黄色固体 0.8 克。

实例 3: 化合物 86 的制备

将 2 克对硝基苯甲酰乙酸乙酯溶于甲醇中, 并加入稍过量的盐酸羟胺, 等摩尔量的氢氧化钠, 然后加热回流 3 小时。TLC 监测反应完毕后加水, 乙酸乙酯萃取, 干燥、浓缩得固体 3-硝基苯基异恶唑-5-醇 1.5 克。

将上述晶体 1 克溶于 DMF 中, 加入氢化钠 0.4 克, 搅拌 0.5 小时。加入 (*E*)-2-[2-(氯甲

基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯 1.4 克, 油浴 50℃, 搅拌 6 小时。TLC 监测反应完毕后, 将反应液倒入 50 毫升饱和食盐水中, 用 100 毫升乙酸乙酯分三次进行萃取, 干燥。脱溶后, 柱层析纯化得固体产品 1.5 克。

其他化合物参照上述方法合成。

制剂实施例

实例 4 60%可湿性粉剂

化合物 69	60% (重量)
十二烷基萘磺酸钠	2% (重量)
木质素磺酸钠	9% (重量)
高岭土	补足至 100% (重量)

各组分 (均为固体) 混合在一起, 在粉碎机中粉碎, 直到颗粒达到标准。

实例 5 35%乳油

化合物 2	35% (重量)
亚磷酸	10% (重量)
乙氧基化甘油三酸酯	15% (重量)
环己酮	补足至 100% (重量)

亚磷酸溶解在环己酮中, 然后加入化合物 1 和乙氧基化甘油三酸酯, 得到透明的溶液。

实例 6 30%含水悬浮液

化合物 287	30% (重量)
十二烷基萘磺酸钠	4% (重量)
半纤维素	2% (重量)
环氧丙烷	8% (重量)
水	补足至 100% (重量)

将化合物 287 与 80% 的水和十二烷基萘磺酸钠在球磨机中 (1mm 珠) 中一起粉碎。其它组分溶解在其余的水中, 然后搅拌加入其它组分。

实例 7 25%悬浮-乳剂浓缩物

化合物 12	25% (重量)
十二烷基醇聚乙二醇磷酸酯 (乳化剂 1)	4% (重量)
乙氧基甘油三酸酯 (乳化剂 2)	2% (重量)
十二烷基苯磺酸钙 (乳化剂 3)	1.5% (重量)
环氧甲乙烷环氧丙烷共聚物 (分散剂)	2.5% (重量)
环己酮 (溶剂 1)	30% (重量)
烷基芳基馏分 (沸点>200℃) (溶剂 2)	补足至 100% (重量)

化合物 12 溶解在 80% 的溶剂中, 然后加入乳化剂和分散剂, 将混合物彻底搅拌。混合物在球磨机 (1mm 珠) 中粉碎, 然后加入其余的溶剂。

生物活性测定

实例 8 杀菌活性测定

用本发明化合物对植物的各种菌病害进行了试验。试验的程序如下：

将植物试材进行盆栽。待测化合物原药用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解，用水稀释至所需的浓度。喷雾施药到植物试材上，24 小时后进行病害接种。接种后，将植物试材放在恒温恒湿培养箱中，使感染继续，待对照充分发病后（通常为一周时间）进行评估调查。

部分测试结果如下：

500pp 时，化合物 1, 2, 4, 5, 12, 69, 83, 84、86, 287 等对黄瓜霜霉病和小麦白粉病的防效为 100%。

100ppm 时，化合物 1, 2, 4, 5, 69, 84、86, 287 等对黄瓜霜霉病和小麦白粉病的防效为 100%。

100ppm 时，化合物 2 对苹果轮纹病、小麦赤霉病、油菜菌核病、葡萄白腐病、苹果斑点落叶病、番茄早疫病、番茄晚疫病、玉米小斑病、葡萄霜霉病等的防效超过 80%。